



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**CALCOGENAÇÃO REGIOSSELETIVA DE INDÓIS POR UMA
ABORDAGEM AMBIENTALMENTE SUSTENTÁVEL**

CARLOS VINÍCIUS DOERNER DOS SANTOS

Florianópolis
Novembro/2017

Carlos Vinícius Doerner dos Santos

**CALCOGENAÇÃO REGIOSSELETIVA DE INDÓIS POR UMA
ABORDAGEM AMBIENTALMENTE SUSTENTÁVEL**

Relatório apresentado ao Departamento de Química
da Universidade Federal de Santa Catarina,
como requisito parcial da disciplina de
Estágio II (QMC 5512)

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga

MSc. Luana Bettanin

Florianópolis
Novembro/2017

**DEDICO ESTE TRABALHO À TODA A MINHA FAMÍLIA, EM ESPECIAL A MINHA
MÃE E A MINHA AVÓ, AS QUAIS ME CONCEDERAM AS FERRAMENTAS
FUNDAMENTAIS PARA A REALIZAÇÃO DE QUALQUER TRABALHO**

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 Química Medicinal e a Hibridação Molecular	7
2.2 Química Verde	8
2.3 Compostos Organocalcogenio	8
2.4 Heterociclos Nitrogenados	9
2.5 3- <i>Calcogenilindóis</i>	11
3. OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo Geral.....	13
3.1 Objetivos Específicos	13
4. METODOLOGIA.....	14
4.1 Materiais e Métodos	14
4.1.1 <i>Solventes e Reagentes</i>	14
4.1.2 <i>Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear</i>	14
4.1.3 <i>Ponto de Fusão</i>	14
4.1.4 <i>Rotaevaporadores</i>	15
4.2 Procedimento Experimental	15
4.2.1 <i>Síntese e Purificação dos Dissulfetos</i>	15
4.2.2 <i>Síntese e Purificação dos Disselenetos</i>	15
4.2.1 <i>Síntese e Purificação dos 3-<i>Calcogenilindoís</i></i>	16
5 RESULTADOS DE DISCUSSÃO	22
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	27
7 REFERÊNCIAS	29
8 ANEXOS	31

RESUMO

Compostos 3-calcogenilindóis são uma classe de moléculas híbridas provenientes da junção de núcleos indólicos e porções organocalcogênios. Essa classe de compostos já se provou bastante promissora com relação a potenciais atividades biológicas, tais como anticâncer e antioxidante. Nesse contexto, no presente trabalho, foi desenvolvida uma metodologia alternativa para síntese de diferentes 3-calcogenilindóis empregando uma abordagem ambientalmente amigável. Para tanto, foi utilizado um sistema catalítico de iodeto de amônio (NH_4I) na presença de dimetilsulfóxido (DMSO) e água. Primeiramente foram sintetizados seis dicalcogenetos precursores, reagiram-se os dicalcogenetos sintetizados com diferentes indóis disponíveis comercialmente, resultando em um total de sete exemplos de 3-calcogenilindóis com rendimentos variando de bons a excelentes.

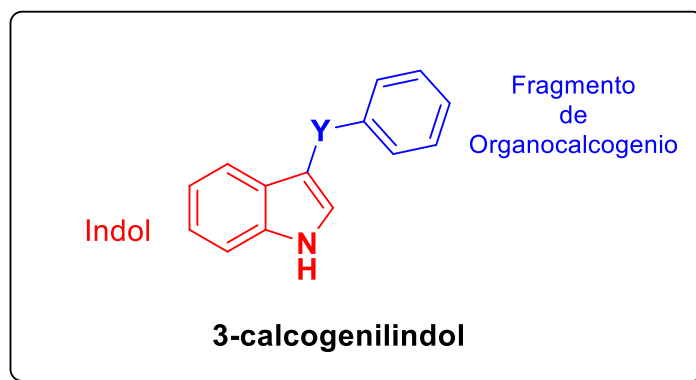
Palavras-chave: organocalcogênio, indóis, química verde.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos métodos sintéticos para a obtenção de produtos que apresentem algum interesse tecnológico ou farmacológico é uma das principais premissas que regem a química orgânica moderna. Muitas estratégias já foram desenvolvidas a fim de facilitar esse desafio, como, por exemplo, a abordagem de síntese de moléculas por hibridação molecular.

Essa estratégia consiste em juntar dois fragmentos ou mais de moléculas escolhidas, que já apresentem alguma atividade biológica conhecida, a fim de se gerar uma molécula híbrida, com suas propriedades biológicas potencializadas. No caso do presente trabalho, utilizou-se da estratégia de hibridação molecular na concepção de um novo método sintético para a obtenção de 3-calcogenilindóis, uma classe de híbridos moleculares de indóis e fragmentos de organocalcogênio. (Figura 1).

Figura 1. Ilustração do híbrido molecular 3-calcogenilindol.



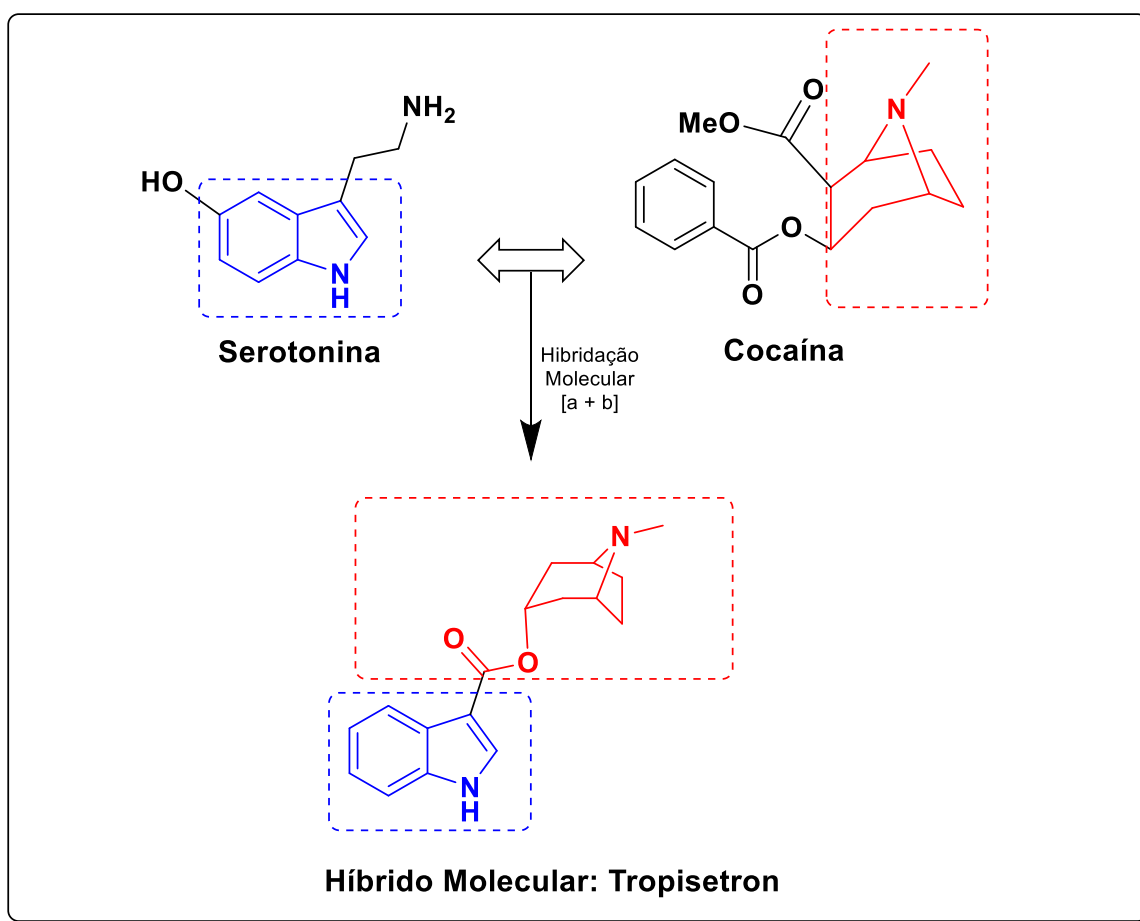
Contudo, mesmo a mais promissora das ideias para a síntese de novas moléculas precisa levar em conta o possível impacto ambiental que esse processo pode vir a causar. A sustentabilidade e a segurança se tornaram palavras chave quando se pensa no desenvolvimento de novos métodos de síntese. Dessa forma, o presente trabalho envolve o desenvolvimento de uma metodologia de síntese alternativa, mais segura e ambientalmente amigável para a síntese dos 3-calcogenilindóis.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Química Medicinal e a Hibridação Molecular

O uso de diferentes estratégias para a preparação de novos compostos com potencial aplicação farmacológica é uma das propostas que define a Química Medicinal. Dentre a grande variedade de estratégias disponíveis nessa busca destaca-se a hibridação molecular, a qual é definida por BARREIRO *et al.* (2008) como “a reunião de características estruturais parciais de dois compostos bioativos distintos em uma única nova estrutura, resultando numa nova substância que pode vir a apresentar tanto uma quanto ambas as atividades dos fragmentos utilizados.”¹ Um exemplo interessante dessa abordagem é a estratégia de desenvolvimento do fármaco Tropizetrona®, um antiemético, que é um fármaco empregado no atenuamento dos efeitos colaterais de outros medicamentos, utilizando como coadjuvante na quimioterapia.¹ (Figura 2).

Figura 2. Representação de um exemplo de hibridação molecular.



Fonte: Adaptado de BARREIRO e colaboradores, 2008 ¹

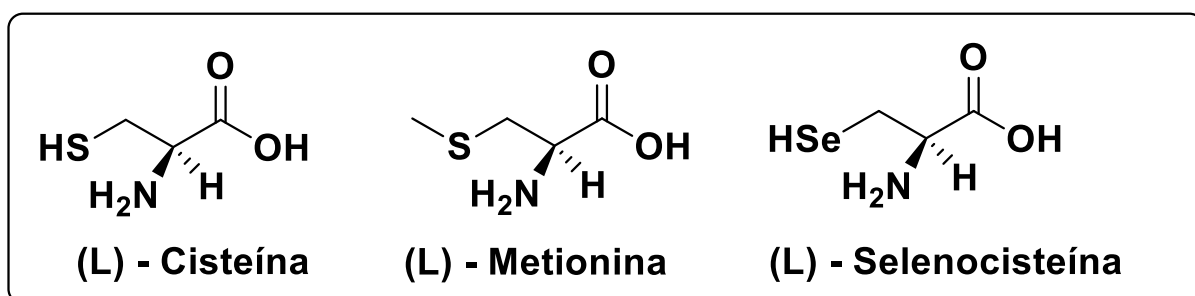
2.2 Química Verde

A Química Verde é uma área de estudos contida dentro da Química e Engenharia Química que visa o desenvolvimento de novos produtos e processos mais seguros e sustentáveis. Para que se atinja o seu objetivo, a Química Verde conta com doze princípios fundamentais que devem ser considerados no desenvolvimento de um processo químico: I. Prevenção; II. Economia atômica; III. Síntese de produtos menos perigosos; IV. Síntese de produtos não tóxicos; V. Solventes e aditivos mais seguros; VI. Alta eficiência energética; VII. Uso de fontes renováveis de matéria prima; VIII. Evitar o uso de derivatizações; IX. Uso de catalisadores; X. Planejamento de moléculas que se degradem em moléculas inócuas; XI. Análise em tempo real para a prevenção da poluição; XII. Química segura para a prevenção de acidentes. Esses princípios foram primeiramente introduzidos à comunidade científica por Paul Anastas e John C. Warner em 1998, e continuam servindo de referência para estudantes e pesquisadores da área de Química Verde. ²

2.3 Compostos Organocalcogenio

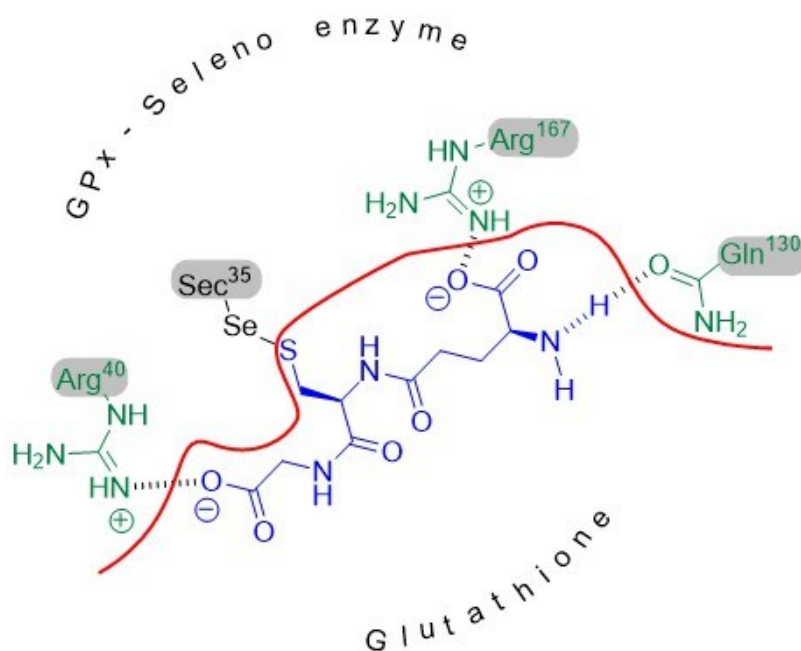
Compostos orgânicos contendo átomos de calcogênio em sua estrutura são bastante comuns e encontrados de forma bastante abundante na natureza. Aminoácidos como a cisteína e a metionina, ilustrados na Figura 3, são exemplos de moléculas naturais que apresentam um átomo de enxofre em sua composição e que possuem uma grande importância biológica agregada, que é o enovelamento proteico. ³

Figura 3. Estruturas dos aminoácidos (L) – Cisteína e (L) - Metionina



Outro exemplo formidável de composto organocalcogênio natural e de grande relevância biológica é a selenocisteína, que é um aminoácido contendo selênio que está presente na classe de enzimas Glutathione Peroxidase. Essas enzimas são responsáveis pela neutralização de espécies reativas de oxigênio (ERO's), que quando em altas concentrações no organismo ocasionam um aumento do estresse oxidativo e consequente morte celular. ⁴

Figura 4. Estrutura do sítio ativo de uma enzima Glutathione Peroxidase.



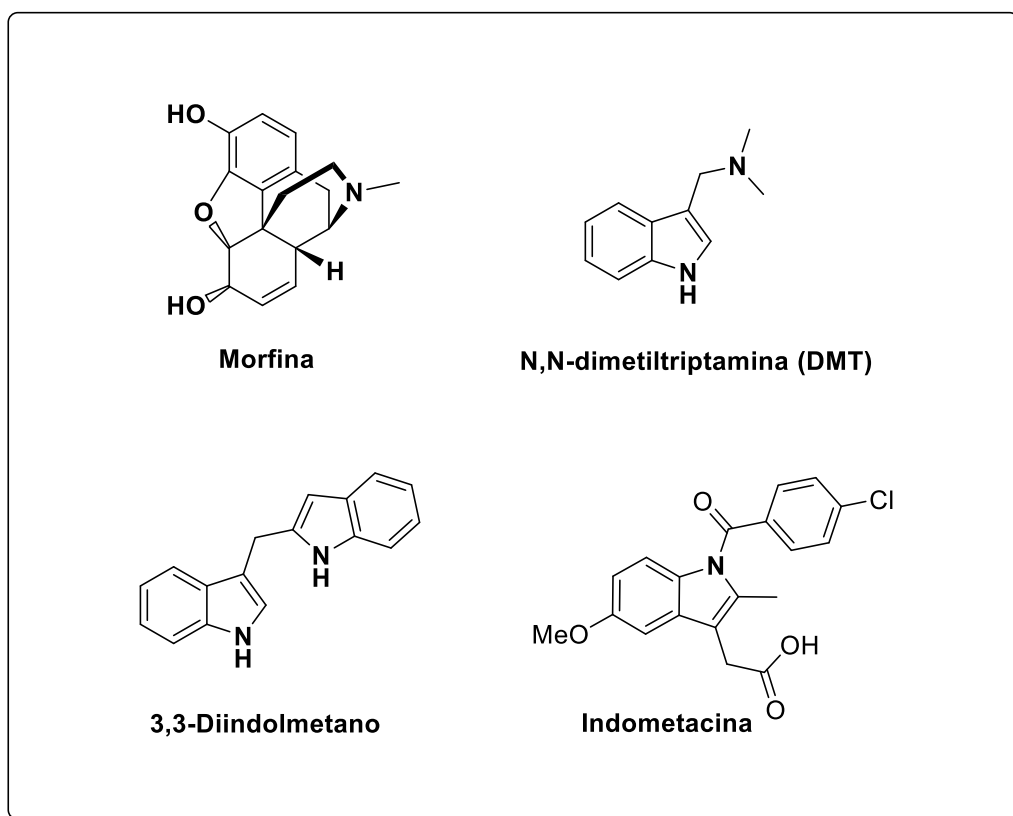
Além disso, muitas aplicações sintéticas e tecnológicas vêm sendo descobertas para os compostos de organocalcogênio. Eles são considerados importantes blocos de construção na química orgânica, atuam como importantes intermediários sintéticos, além de serem capazes de catalisar alguns tipos de reações. ^{4,5,6}

2.4 Heterociclos Nitrogenados

A classe dos compostos heterocíclicos nitrogenados é bastante abrangente e versátil. São inúmeros os núcleos funcionais que podem ser inseridos dentro dessa

classe, como os indóis, os pirróis, as piridinas, as imidazopiridinas, entre outros. Muitas moléculas que possuem heterociclos nitrogenados em sua estrutura apresentam notáveis atividades biológicas⁷, como é o caso da Morfina, que é um poderoso analgésico ⁸; da N,N-dimetiltriptamina (DMT), que é um potente alucinógeno presente no chá do santo daime ⁹; do 3,3-diindolmetano, que é um imuno-estimulante utilizado em alguns tratamentos de câncer de pulmão¹⁰; e da Indometacina, um anti-inflamatório não esteroidal¹¹. Vale ressaltar que três dos quatro exemplos utilizados possuem um núcleo estrutural indólico como sua base, como pode ser observado na Figura 5.

Figura 5. Representação das estruturas de quatro compostos heterocíclicos nitrogenados que apresentam atividades biológicas.

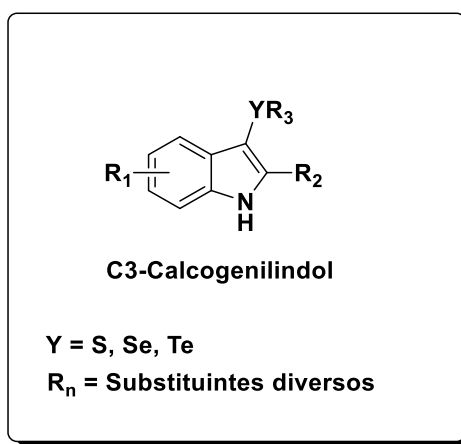


Além disso, muitos outros compostos heterocíclicos nitrogenados são bastante relevantes dentro da área de síntese orgânica, sendo utilizados, de forma geral, como solventes ou bases.

2.5 3-Calcogenilindóis

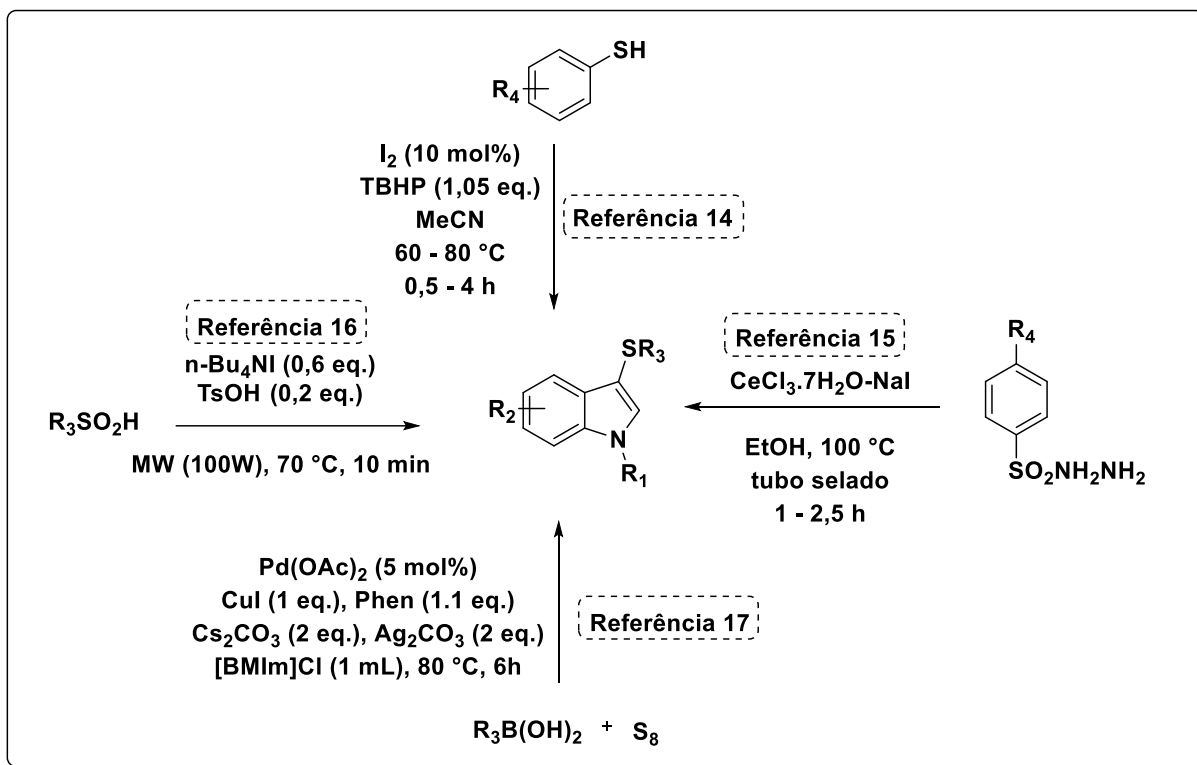
Os 3-calcogenilindóis são uma classe de moléculas híbridas que juntam, em uma molécula, as características estruturais dos indóis com a dos organocalcogênios. Essa classe de compostos já se provou bastante promissora com relação a potenciais atividades biológicas, tais como anticâncer¹² e antioxidante¹³.

Figura 6. Representação da estrutura geral dos 3-Calcogenilindóis.



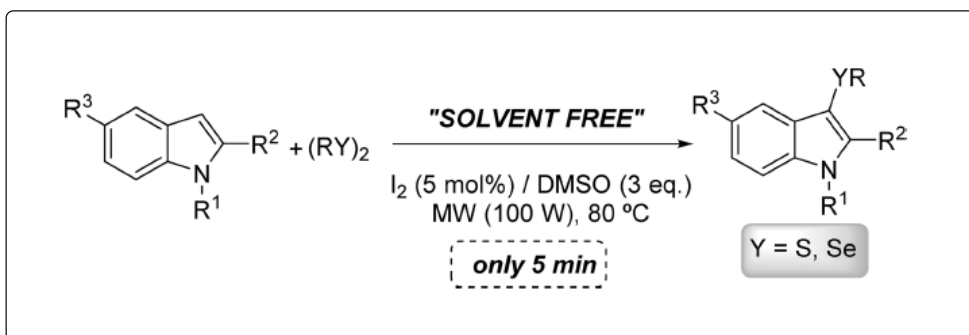
Por conta disso, muitos esforços foram direcionados para o desenvolvimento de diferentes metodologias para a obtenção desses compostos com bons rendimentos, como é ilustrado na Figura 7.

Figura 7. Esquema apresentando cinco diferentes metodologias para a obtenção dos 3-calcogenilindóis.



Porém, mesmo que todos os trabalhos citados tenham apresentado bons resultados quanto aos rendimentos para obtenção dos 3-calcogenilindóis, eles ainda fazem uso de reagentes que, ou são bastante caros, ou são extremamente danosos ao meio ambiente. Por esse motivo, vale ressaltar o trabalho realizado por AZEREDO *et al.* (2014) no qual é reportado o uso de iodo molecular em quantidade catalítica e DMSO, em um reator de micro-ondas de 100W, para a obtenção dos 3-calcogenilindóis com rendimentos por vezes até superiores aos reportados anteriormente por outras metodologias.¹⁸

Figura 8. Esquema reacional utilizado por AZEREDO *et al.*

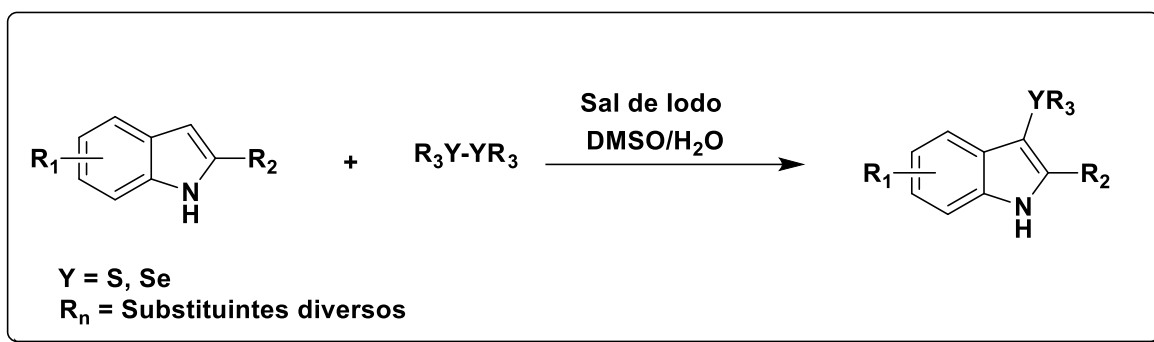


3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver metodologia alternativa para a síntese de calcogenilindóis por processos mais sustentáveis, através da reação de indóis com dicalcogenetos, utilizando um sistema catalítico com sais de iodo, água e DMSO, sem o uso de solventes.

Figura 9. Esquema de reação geral do trabalho.



3.1 Objetivos Específicos

- Realizar a síntese dos dicalcogenetos a serem utilizados como materiais de partida.
- Testar diferentes sais de iodo como catalisadores.
- Variar os diferentes parâmetros reacionais, tais como tempo e temperatura.
- Realizar a síntese de diferentes exemplos de calcogenilindóis utilizando a metodologia desenvolvida.
- Purificar os compostos sintetizados por meio de cromatografia em coluna.
- Caracterizar os produtos obtidos por ponto de fusão, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, e espectrometria de massas se necessário.

4 METODOLOGIA

4.1 Materiais e Métodos

4.1.1 Solventes e Reagentes

Os Indóis utilizados foram todos obtidos comercialmente da marca Sigma-Aldrich, sendo eles: indol, 5-bromoindol, 1-metilindol, 2-fenilindol e 1-metil-2-fenilindol.

Os dicalcogenetos utilizados foram preparados seguindo as metodologias já empregadas dentro grupo de pesquisa.¹⁹

Os demais reagentes e solventes que foram empregados no decorrer do trabalho são de origem comercial (marcas Vetec, Synth ou Quimidrol), e quando necessário foram realizados os procedimentos adequados de purificação descritos na literatura.²¹

O DMSO utilizado como aditivo foi purificado por destilação a vácuo, sendo armazenado sob peneira molecular de 3Å. A destilação foi procedida com o auxílio de uma bamba de vácuo marca Vacuumbrand.²¹

Tanto as placas cromatográficas de camada delgada (CCD) quanto a sílica gel utilizada em coluna cromatográfica são comerciais, da marca Machrrey-Nagel. As placas possuem 0,25mm de espessura e partículas com tamanhos entre 5 e 40µm de diâmetro. A sílica gel utilizada possui granulometria de 0,063 – 0,2 *mesh*.

4.1.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos a partir de um espectrômetro Bruker Avance 200 ou AS-400, operando nas frequências de 200 e 400 MHz respectivamente. O solvente utilizado para as análises foi clorofórmio deuterado (CDCl₃), tendo como padrão interno o tetrametilsilano (TMS).

4.1.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram aferidos através de um aparelho MQ APF-301.

4.1.4 Rotaevaporadores

Foram empregados três equipamentos diferentes na remoção dos solventes por rotaevaporação. Sendo eles:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000; Ika
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuum brand modelo RD 4, 4,3 m³/ h.

4.2 Procedimento experimental

4.2.1 Síntese e Purificação dos Dissulfetos

Primeiramente foi feita a adição de 5 mmol do tiol correspondente ao dissulfeto desejado a um balão de uma boca de 50mL acrescido de uma barra de agitação magnética. Após isso, foi feita a adição de 1 equivalente de DMSO e 20 mol% de iodo molecular ao sistema. A reação se procedeu em temperatura ambiente e pelo tempo necessário para que houvesse o consumo total do material de partida, que foi acompanhado por cromatografia de camada delgada.

Ao final da reação foi feita uma extração líquido-líquido utilizando acetato de etila e uma solução aquosa 10% em massa de tiosulfato de sódio (NaS₂O₃). A fase orgânica foi separada com o auxílio de um funil de extração e à mesma foi adicionado sulfato de magnésio anidro, sendo o mesmo logo após retirado por filtração.

Por fim, como medida final de purificação, foi empregada uma coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando diferentes misturas de acetato de etila e hexano como solvente.²²

4.2.2 Síntese e Purificação dos Disselenetos

Foi montado um sistema com um balão de duas bocas de 250mL, uma barra de agitação magnética, um funil de adição de líquidos e um condensador de refluxo acoplado a uma linha de argônio. Todas as vidrarias foram completamente secas, removendo qualquer resquício de água das mesmas.

Foram então adicionados 1,2 equivalentes de magnésio metálico ativado, e, após isso, foi realizado o processo de flambagem do sistema. Por conseguinte, uma vez que houve o resfriamento do balão, foi realizada a adição de tetrahidrofurano (THF) na proporção de 1mL de solvente para cada milimol de substrato. Nas porções finais de solvente a serem adicionadas foi solubilizado o haleto orgânico, e essa solução foi gotejada lentamente sobre sistema reacional sob agitação.

Ao final da adição do haleto esperou-se uma hora antes de se iniciar a adição de selênio elementar na quantidade de 1,2 equivalentes. Esse procedimento foi feito lenta e gradativamente em um período de aproximadamente duas horas. Foi necessário um tempo de reação de 12 horas após a adição total do selênio.

Passadas as 12 horas de reação, foi adicionado etanol juntamente de NH_4Cl e aguardaram-se cerca de 20 minutos antes de abrir o sistema e realizar a adição de acetato de etila. Esperou-se mais quatro horas antes de se prosseguir à uma extração líquido-líquido com água e acetato de etila.

A purificação dos disselenetos se deu por meio de recristalização primeiramente com etanol a quente e, por conseguinte, com hexano, também a quente.

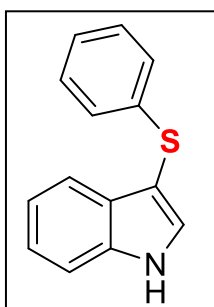
4.3.2 Síntese Purificação dos 3-Calcogenilindóis

A síntese de todos os sete exemplos de calcogenilindóis se deu pelo mesmo procedimento experimental, variando apenas o tempo reacional para as reações contendo selênio como calcogênio.

Primeiramente foram pesados 0,250 mmol de indol, 0,125 mmol de dicalcogeneto e 20 mol% do iodeto de amônio. Os três reagentes foram acondicionados em um tubo de ensaio de rosca esmerilhada, sendo após isso realizada a adição de 2,5 equivalentes de DMSO, 2,5 equivalentes de água e 1 equivalente de ácido acético. O sistema foi posto sob aquecimento e agitação, acoplando-se um condensador de refluxo ao tubo de ensaio, por 6 horas para as reações com enxofre e 14 horas para as reações com selênio.

Após isso, realizou-se então uma extração líquido-líquido com água e acetato de etila. A porção orgânica da extração foi seca com sulfato de magnésio anidro, o qual foi filtrado em seguida, e rotaevaporada.

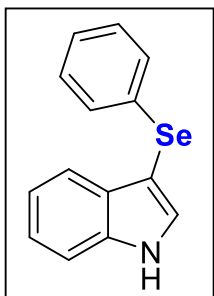
A purificação dos compostos se deu por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como fase móvel uma solução 15% (v/v) de acetato de etila em hexano. Os produtos isolados foram então encaminhados para análise pelos métodos necessários à sua devida caracterização.



3-(feniltio)-1*H*-indol:

Rendimento: 76% (42,0 mg);

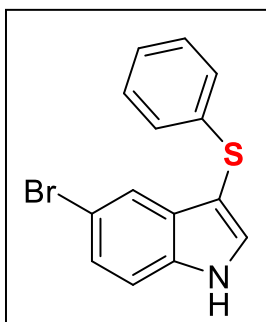
Características Físicas: Sólido branco. **p. f = 149 -150 °C (150-151 °C)**. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 8,32 (s, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,45 – 7,35 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 1H); 7,18 – 7,07 (m, 5H); 7,07 – 7,01 (m, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 139,3; 136,6; 130,8; 129,2; 128,8; 126,0; 124,9; 123,2; 121,0; 119,8; 111,7; 102,9.



3-(fenilselenil)-1*H*-indol :

Rendimento: 78% (62,0 mg);

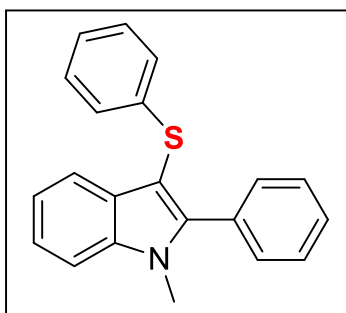
Características Físicas: Sólido Branco. **p. f = 143 -144 °C (134-137 °C)**; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 8,34 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,30 – 7,18 (m, 4H); 7,18 – 7,05 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 136,5; 133,9; 131,4; 130,1; 129,1; 128,8; 125,7; 123,1; 121,0; 120,5; 111,5; 98,3,



5-bromo-3-(feniltio)-1H-indol :

Rendimento: 89% (68,0 mg);

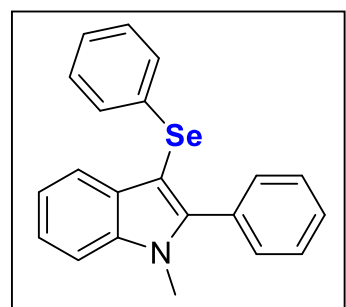
Características Físicas: Sólido Bege. **p. f = 121 - 122 °C (120-122 °C)**; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 8,39 (s, 1H); 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,6; 1,9 Hz, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 7,09 – 7,02 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 138,8; 135,2; 132,0; 131,0; 128,9; 126,2; 126,0; 125,2; 122,2; 114,5; 113,2; 102,7,



1-metil-2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol :

Rendimento: 53 % (39,0 mg);

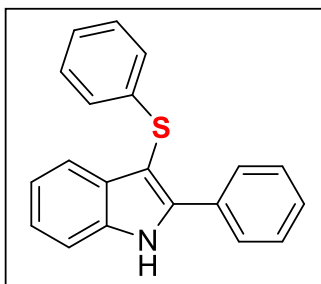
Características Físicas: Sólido Branco. **p. f = 102 - 103 °C (103-104 °C)**; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 7,64 (dt, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H); 7,45 – 7,38 (m, 6H); 7,35 – 7,29 (m, 1H); 7,19 (ddd, *J* = 7,9; 7,1; 0,9 Hz, 1H); 7,15 – 7,09 (m, 2H); 7,06 – 6,98 (m, 3H); 3,72 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 146,00; 140,10; 137,73; 130,71; 130,61; 129,87; 128,86; 128,74; 128,37; 125,66; 124,51; 122,92; 121,06; 119,92; 109,96; 99,74; 31,84,



1-methyl-2-phenyl-3-(phenylselanyl)-1H-indole :

Rendimento: 63% (56,0 mg);

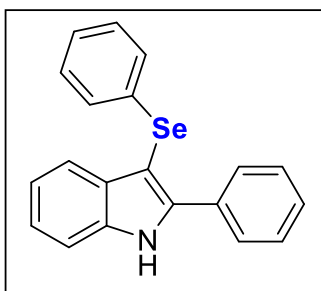
Características Físicas: Óleo Amarelado. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,43 – 7,35 (m, 6H); 7,30 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H); 7,21 – 7,18 (m, 1H); 7,17 – 7,13 (m, 2H); 7,10 – 7,03 (m, 3H); 3,69 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 146,0; 137,8; 134,7; 131,3; 130,9; 130,8; 129,0; 129,0; 128,5; 128,2; 125,4; 122,8; 121,0; 120,8; 109,8; 96,7; 31,9,



2-fenil-3-(feniltio)-1H-indol :

Rendimento: 96% (72,0 mg);

Características Físicas: Sólido Amarelo. **p. f = 152-153 °C (151-154 °C)**; **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 8,45 (s, 1H); 7,73 – 7,55 (m, 3H); 7,43 – 7,29 (m, 4H); 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,18 – 6,95 (m, 6H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 142,1; 139,3; 135,9; 131,4; 131,2; 128,9; 128,8; 128,8; 128,2; 125,6; 124,7; 123,4; 121,3; 120,0; 111,3; 99,4,



2-fenil-3-(fenilselenil)-1H-indol :

Rendimento: 64% (48,0 mg);

Características Físicas: Óleo Marrom. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 8,56 (s, 1H); 7,72 – 7,69 (m, 3H); 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,44 – 7,39 (m, 3H); 7,39 – 7,34 (m, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 7,19 (td, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 3H); 7,13 – 7,06 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm):** 142,2; 136,3; 134,2; 132,2; 132,1; 129,2; 128,7; 128,6; 128,4; 125,6; 123,4; 121,2; 121,0; 111,

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

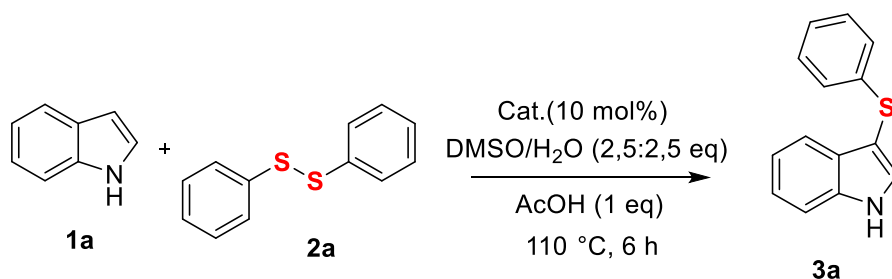
O presente trabalho se trata de uma parte de um projeto maior que já se encontrava em desenvolvimento dentro do grupo de pesquisa, utilizando outros núcleos nitrogenados.

Dessa forma, os testes reacionais se iniciaram utilizando um sistema catalítico já pré-definido a fim de se adequar ao restante do projeto. Esse sistema é constituído de iodeto de amônio (NH_4I), na quantidade de 10 mol%, DMSO/ H_2O nas proporções de 2,5:2,5 equivalentes, e ácido acético (1 equivalente) como fonte protônica para o meio reacional.

Os substratos padrões para estes testes foram o indol **1a** e o dissulfeto de difenila **2a**, em um tempo reacional de 6h e a uma temperatura de 110 °C. Nessas condições, pede-se observar a formação do produto desejado em 89% de rendimento (Tabela 1, Entrada 1). No entanto, a fim de abranger uma quantidade maior de espécies de catalisadores, os substratos foram submetidos a reações mediadas por iodeto de tetrabutilamônio (Bu_4NI) e iodeto de sódio (NaI), bem como reação na ausência dos mesmos, (Tabela 1, entradas 2 a 4).

Empregando-se Bu_4NI e NaI pôde-se observar a formação do produto desejado com rendimentos moderados de 63 e 67% respectivamente. Porém quando se promoveu a reação na ausência de catalisador, o produto desejado foi apenas observado como traços na cromatografia de camada delgada, não sendo possível o isolamento do mesmo.

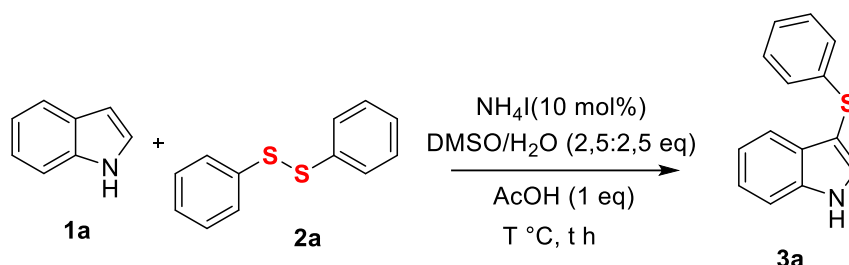
Tabela 1. Otimização do Catalisador



Entrada	Catalisador	Rend. (%)
1	NH_4I	89
2	Bu_4NI	63
3	NaI	67
4	-	traços

Com esses testes, se verificou que o sistema pré-estabelecido para os outros núcleos reacionais presentes no projeto também se mostrou eficaz para a calcogenação de núcleos indólicos. Dessa forma, visando uma economia de tempo e reagentes, realizaram-se apenas alguns testes avaliando a influência de outros parâmetros reacionais no rendimento da reação. Assim sendo, testaram-se temperaturas de 100 a 130 ° C, bem como tempos reacionais de 6, 12 e 24 horas, (Tabela 2).

Tabela 2. Otimização dos Parâmetros Reacional



Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	100	6	52
2	110	6	89
3	120	6	88
4	130	6	72
5	110	12	87
6	110	24	89

Analisando a Tabela 2, pode-se concluir que a temperatura mínima na qual a reação se dá de maneira adequada é 110°C, tendo em vista a queda significativa do rendimento para temperaturas menores (Tabela 2, entrada 1).

O declínio na eficácia da reação também pôde ser constatado quando se fez uso de temperaturas mais altas (Tabela 2, entrada 4), onde se observou um rendimento de apenas 72%. Esse fato pode ser atribuído a uma possível degradação dos intermediários da reação, comprometendo o ciclo catalítico. Tempos

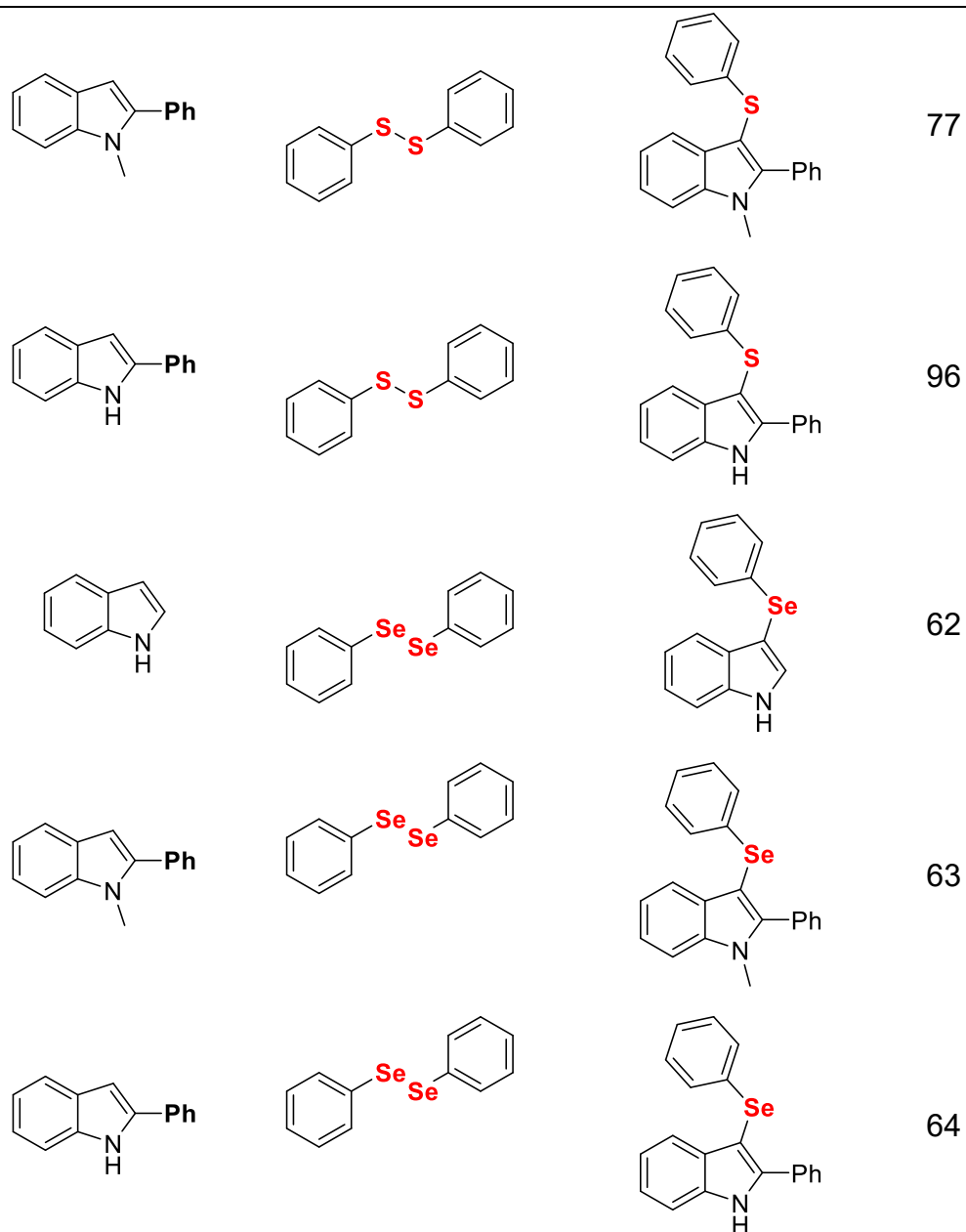
reacionais maiores também não se mostraram efetivos para o aumento do rendimento reacional (Tabela 2, entradas 5 e 6).

Dessa forma, tem-se que se o sistema reacional que proporcionou o melhor resultado foi aquele que fora antes pré-estabelecido, empregando-se NH_4I na quantidade de 10 mol% como catalisador, $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ nas proporções de 2,5:2,5 equivalentes em referência ao substrato limitante, e ácido acético (1 equivalente) como fonte de protônica. Além disso, constatou-se que o tempo reacional ideal é de 6 horas e a temperatura ideal é de 110°C .

Uma vez definidos os parâmetros ideais para a metodologia proposta, a mesma foi empregada na síntese de sete exemplos diferentes de 3-calcogenilindóis, como mostra a Tabela 3. A metodologia foi também estendida para disselenetos, no entanto fez-se necessário um tempo reacional maior, de 14h, para que houvesse a maximização do rendimento.

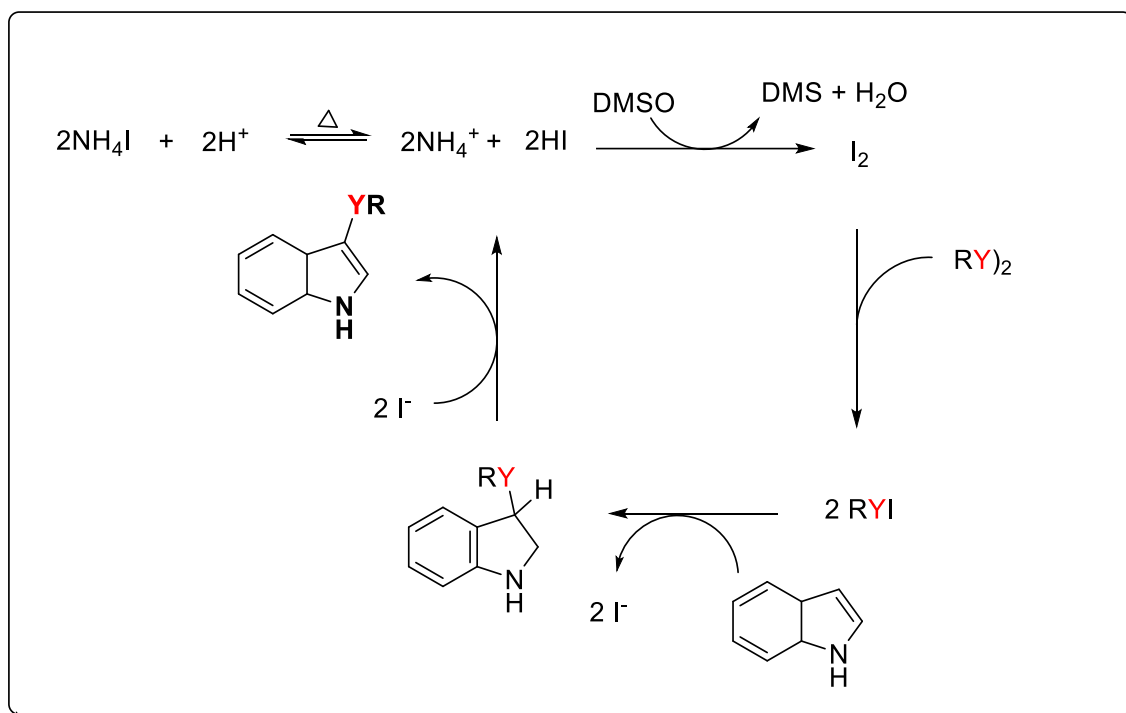
Tabela 3. Ampliação do Escopo da Reação

Entrada	Substrato 1	Substrato 2	Produto	Rend. (%)
1				89
4				89



Tendo em vista o mecanismo reacional proposto por Azeredo¹⁸ em seu trabalho, adaptou-se uma proposta de mecanismo para o metodologia desenvolvida, a qual é apresentada na Figura 10.

Figura 10. Proposta mecanística para a metodologia proposta.



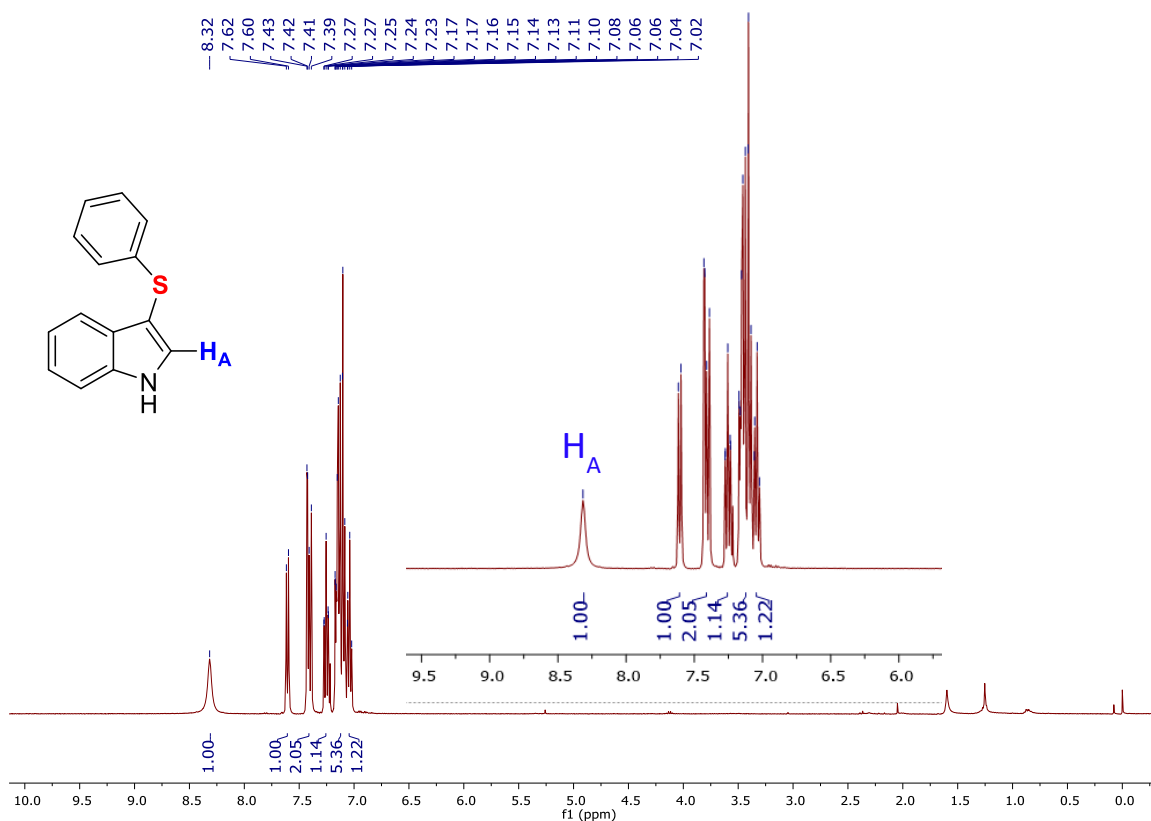
No mecanismo proposto é possível observar o papel de cada reagente dentro do ciclo catalítico da reação. O DMSO, o qual é utilizado como aditivo, atua oxidando o iodeto presente originalmente no meio reacional a iodo molecular (I₂). A partir daí, o iodo reage com o dicalcogeneto para formar dois equivalentes de uma espécie eletrofílica de enxofre/selênio, que por sua vez sofre o ataque nucleofílico do indol para formar o produto final, e recomear o ciclo catalítico com a liberação de iodeto.

É possível perceber a necessidade do uso de mais do que um equivalente de DMSO em relação ao indol para que a reação se dê de forma adequada, uma vez que há o consumo desse aditivo para gerar o iodo molecular dentro do ciclo catalítico.

Além disso, percebe-se que ambas as porções do dicalcogeneto são incorporadas no produto final, o que explica a proporção estequiométrica utilizada de 2:1 entre o indol e a fonte de calcogênio.

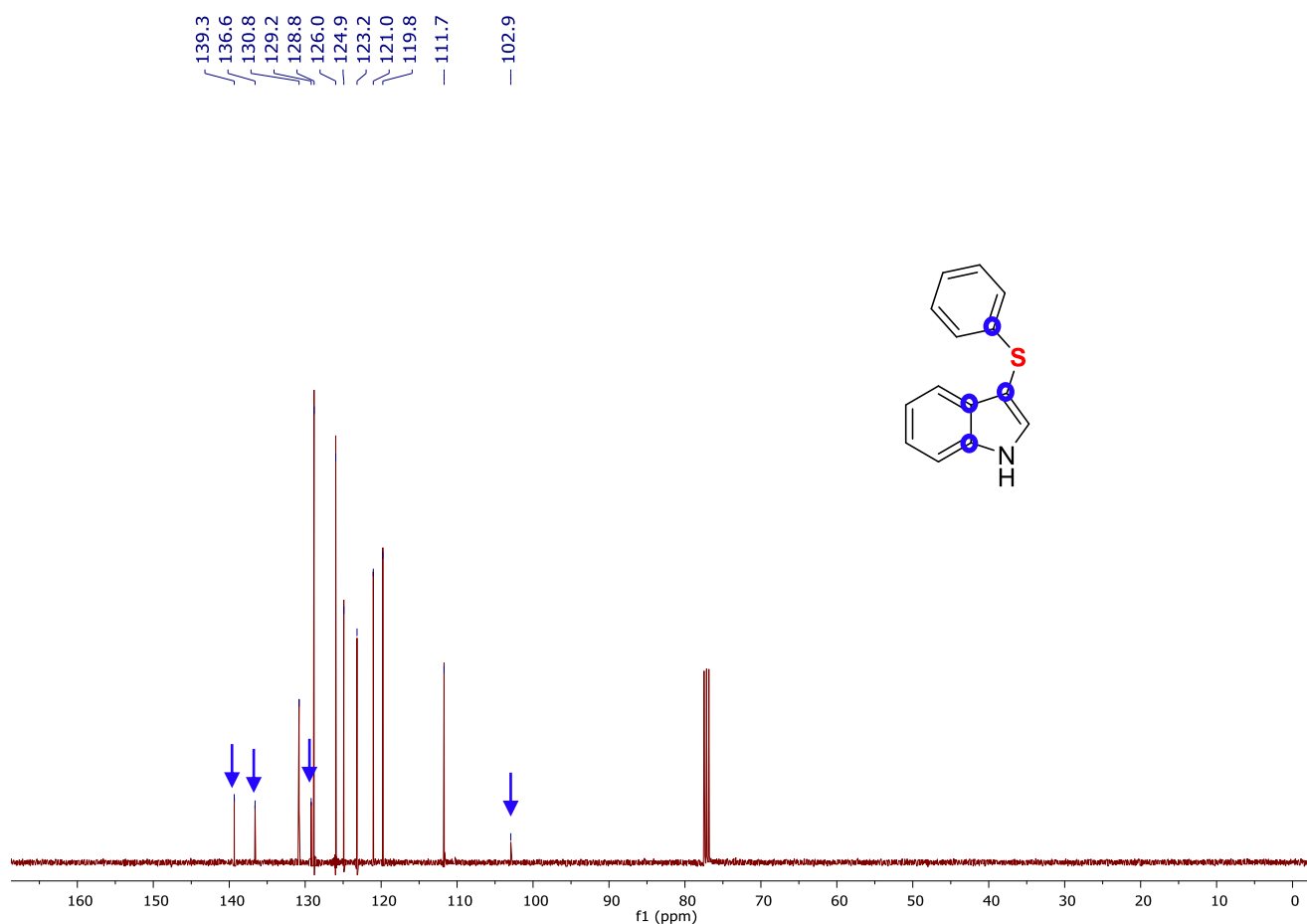
Por fim, a título de exemplo, são discutidos os espectros de ¹H e ¹³C do composto 3a, utilizado na otimização dos parâmetros da reação (Figuras 11 e 12).

Figura 11. Espectro de ^1H do composto 3a, ampliado.



No espectro de ^1H , número de hidrogênios é condizente com o esperado e o único sinal que pode ser certamente atribuído ao seu hidrogênio correspondente é o singlete presente em 8,1ppm, como assinalado na Figura 11.

Figura 12. Espectro de ^{13}C do composto 3a, ampliado



No espectro de ^{13}C (Figura 12), obsevou-se novamente a contagem correta de tipos de carbonos distintos presentes no produto desejado, além dos quatro sinais de carbonos quaternários que apresentam baixa intensidade, os quais foram destacados na Figura 12.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS, CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Tendo em vista os objetivos propostos para o presente trabalho, conclui-se, até o momento, que a metodologia desenvolvida para a síntese de 3-calcogenilindóis se mostrou satisfatória, uma vez que todos os compostos preparados foram obtidos com rendimentos bons ou ótimos e puderam ser isolados e identificados por espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , e ponto de fusão.

No entanto, para que se obtenham conclusões mais completas acerca de outros aspectos da reação são necessários mais experimentos, como a ampliação do escopo da reação e a validação do mecanismo proposto, para que, por fim, o trabalho possa ser publicado em um periódico da área de química reconhecido pela comunidade científica.

7 REFERÊNCIAS

- ¹ J. Barreiro, E, A. M. Fraga, C. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 343
- ² Anastas, P, Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chem. Soc. Rev**, v. 39, n. 1, p. 301, 2009.
- ³ Lehninger, A. et al. **Principles of Biochemistry**. 1. ed. New York: Worth, 2000. p. 126-129, 721-722
- ⁴ Godoi, M., Paixão, M. W., Braga, A. L. Chiral Organoselenium-Transition-Metal Catalysts in Asymmetric Transformations. **Dalt. Trans.** 2011, 40 (43), 11347.
- ⁵ Sancineto, L., Tidei, C., Bagnoli, L., Marini, F, Lenardo, E. J., Santi, C. Selenium Catalyzed Oxidation of Aldehydes: Green Synthesis of Carboxylic Acids and Esters. **Molecules** 2015, 20 (6), 10496–10510.
- ⁶ Seus, N., Saraiva, M. T., Alberto, E. E., Savegnago, L., Alves, D. Selenium Compounds in Click Chemistry: Copper Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azidomethyl Arylselenides and Alkynes. **Tetrahedron** 2012, 68 (51), 10419–10425.
- ⁷ Dua, R. et al. Pharmacological Significance of Synthetic Heterocycles Scaffold: A Review. **Adv. Biol. Res. (Rennes)**, v. 5, n. 3, p. 120–144. 2011
- ⁸ Casy, Fparfitt, A, Thomas R.. **Opioid analgesics**. New York: Plenum Press, 1986.
- ⁹ McKenna, D., Towers, G., Abbott, F Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and β -carboline constituents of Ayahuasca. **J. of Ethnopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 195-223, 1984.
- ¹⁰ El Sayed, M., Ahmed, K., Mahmoud, K. and Hilgeroth, A. (2015). Synthesis, cytostatic evaluation and structure activity relationships of novel bis-indolylmethanes and their corresponding tetrahydroindolocarbazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 90, pp.845-859.

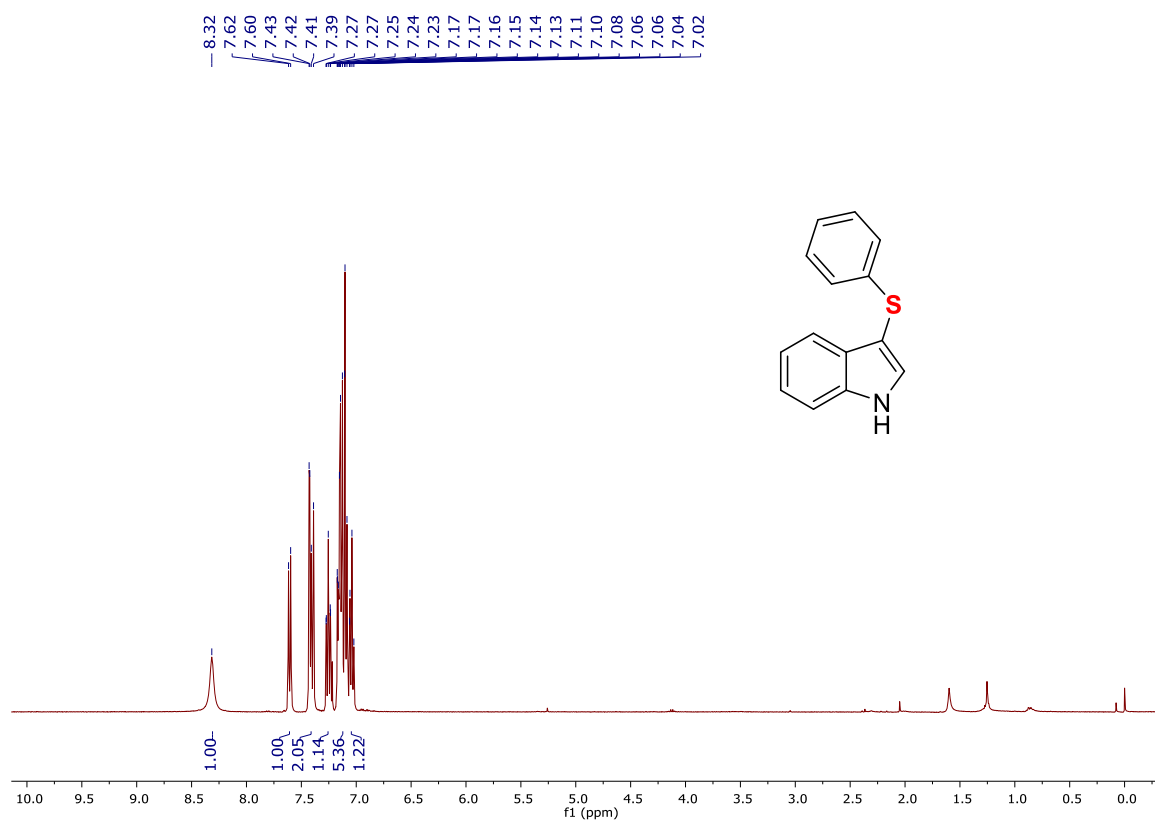
- ¹¹ Wakai, A., Lawrenson, J., Lawrenson, A., Wang, Y., Brown, M., Quirke, M., Ghandour, O., McCormick, R., Walsh, C., Amayem, A., Lang, E. and Harrison, N. (2017). Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in traumatic corneal abrasions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**.
- ¹² Coluccia, A. et al. New Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1: Molecular Modeling Studies, Synthesis, and Biological Evaluation. **J. of Med. Chem.**, v. 59, n. 21, p. 9760-9773, 2016.
- ¹³ Silveira, C. et al. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 36, p. 4926-4929, 2013.
- ¹⁴ Zhang, H., Bao, X., Song, Y., Qu, J. and Wang, B. (2015). Iodine-catalysed versatile sulfenylation of indoles with thiophenols: controllable synthesis of mono- and bis-arylthioindoles. **Tetrahedron**, 71(47), pp.8885-8891.
- ¹⁵ Nookaraju, U., Begari, E., Yetra, R. and Kumar, P. (2016). CeCl₃·7H₂O-NaI Promoted Regioselective Sulfenylation of Indoles with Sulfonylhydrazides. **ChemistrySelect**, 1(1), pp.81-85.
- ¹⁶ Rahaman, R., Devi, N., Bhagawati, J. and Barman, P. (2016). Microwave-assisted regioselective sulfenylation of indoles under solvent- and metal-free conditions. **RSC Adv.**, 6(23), pp.18929-18935.
- ¹⁷ Li, J., Li, C., Yang, S., An, Y., Wu, W. and Jiang, H. (2016). Assembly of 3-Sulfenylbenzofurans and 3-Sulfenylindoles by Palladium-Catalyzed Cascade Annulation/Arylthiolation Reaction. **The Journal of Organic Chemistry**, 81(7), pp.2875-2887.
- ¹⁸ Azeredo, J., Godoi, M., Martins, G., Silveira, C. and Braga, A. (2014). A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chacogenyl-indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, 79(9), pp.4125-4130.
- ¹⁹ COMASSETO, J. V., FERREIRA, J. T. B., CANTO, M. M. Reagentes de Selênio Em Síntese Orgânica. **Quim. Nov.**, v. 2, p. 58–79, 1979.

²⁰ Perrin, D., Armarego, W., Perrin, D. **Purification of laboratory chemicals**. Oxford: Pergamon Press, 1966.

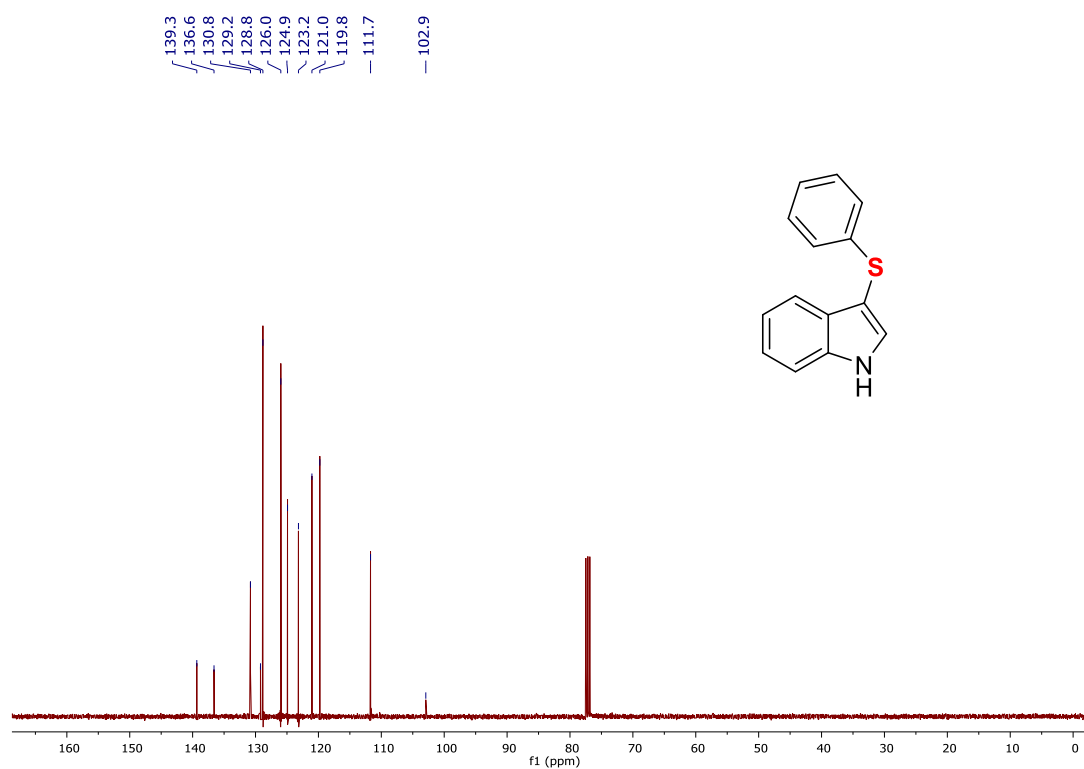
²¹ Williams, D. B. G., Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **J. Org. Chem**, v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 2010.

²² Bettanin, L., Saba, S., Galetto, F, Mike, G., Rafique, J. and Braga, A. (2017). Solvent- and metal-free selective oxidation of thiols to disulfides using I₂/DMSO catalytic system. **Tetrahedron Letters**, 58(50), pp.4713-4716.

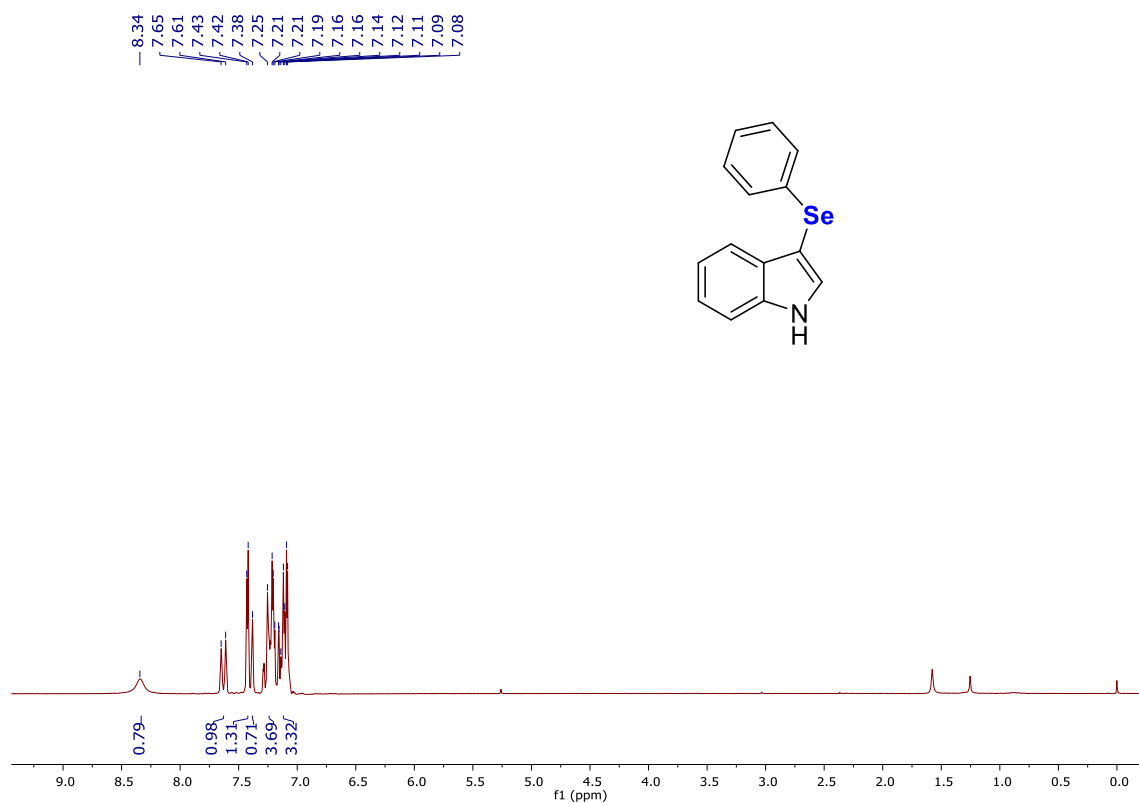
8 ANEXOS



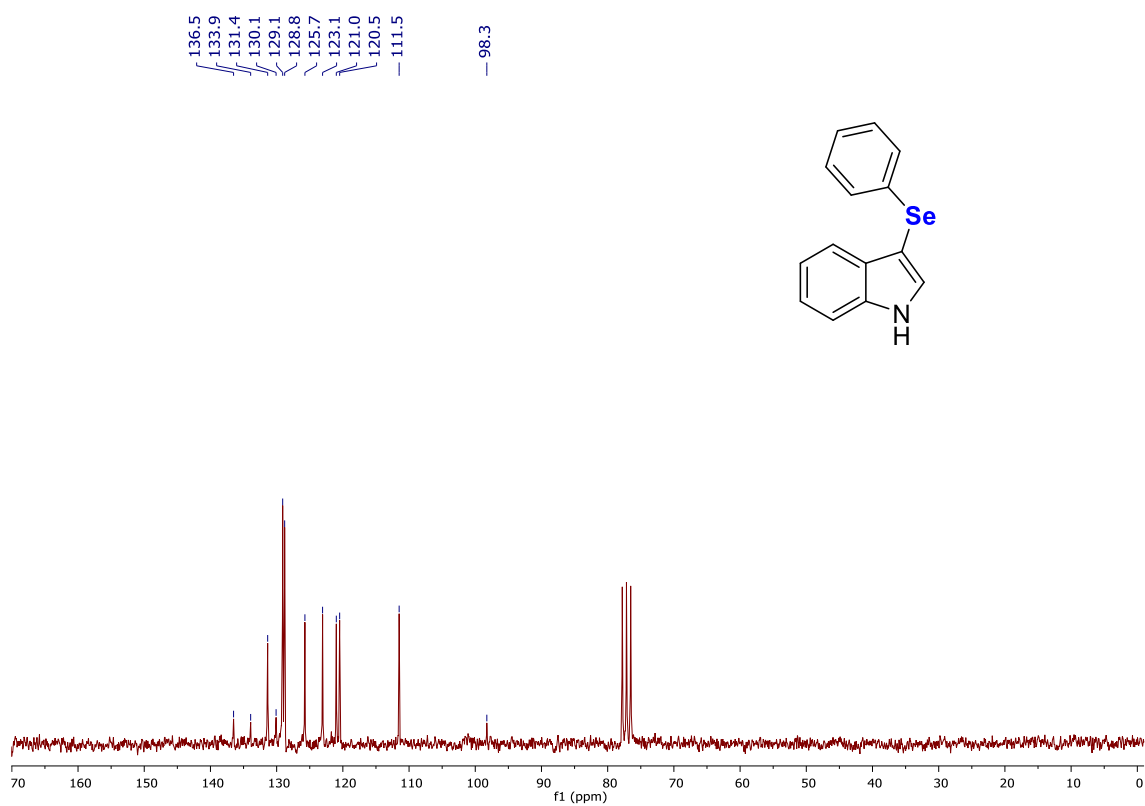
Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (A)



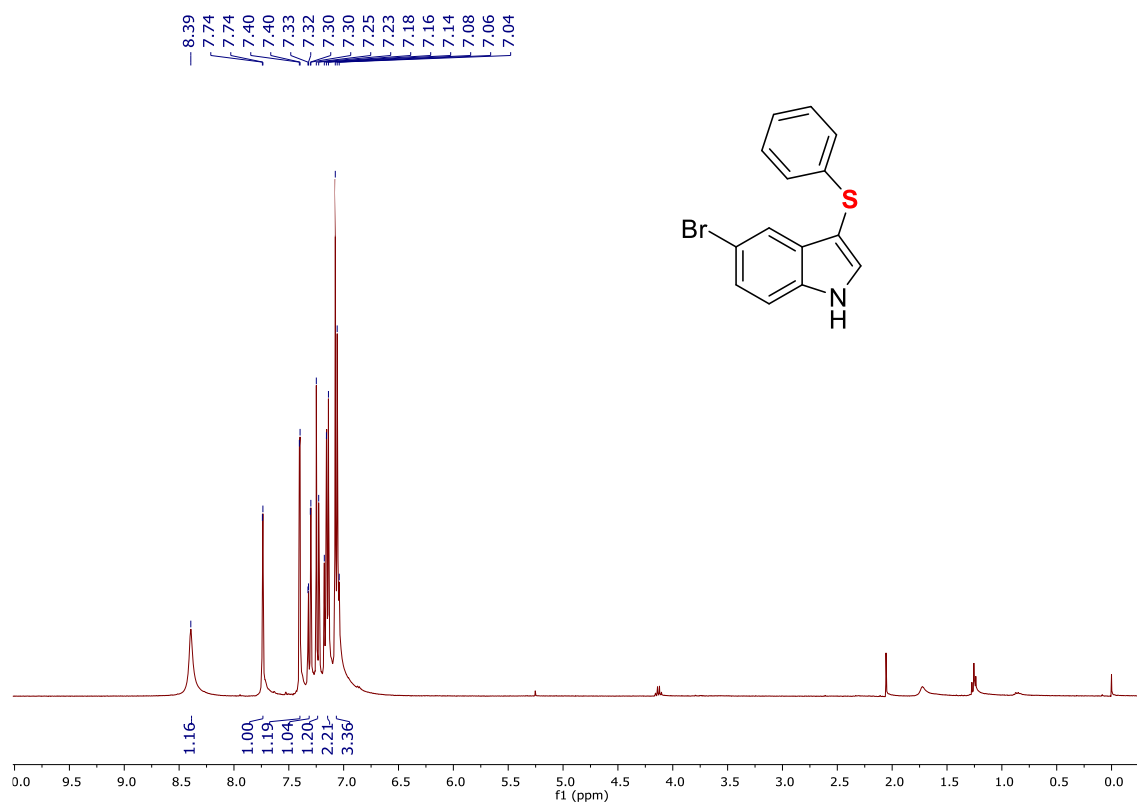
Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (A)



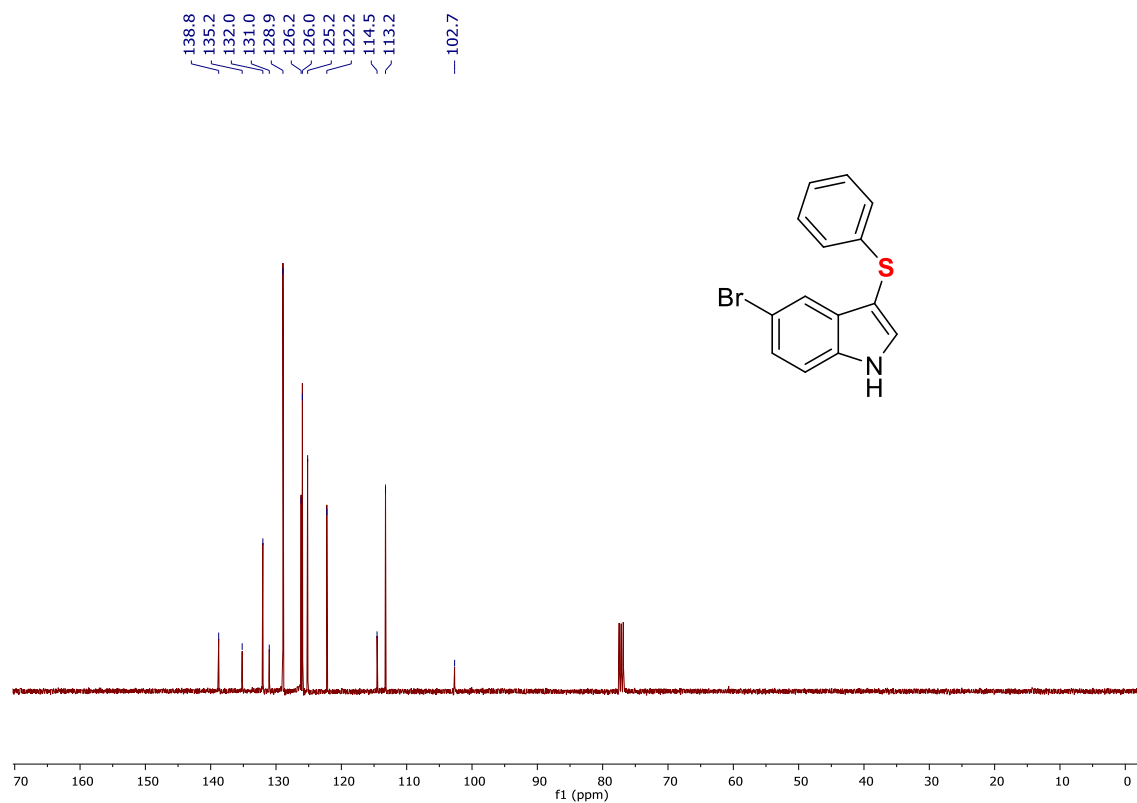
Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (B)



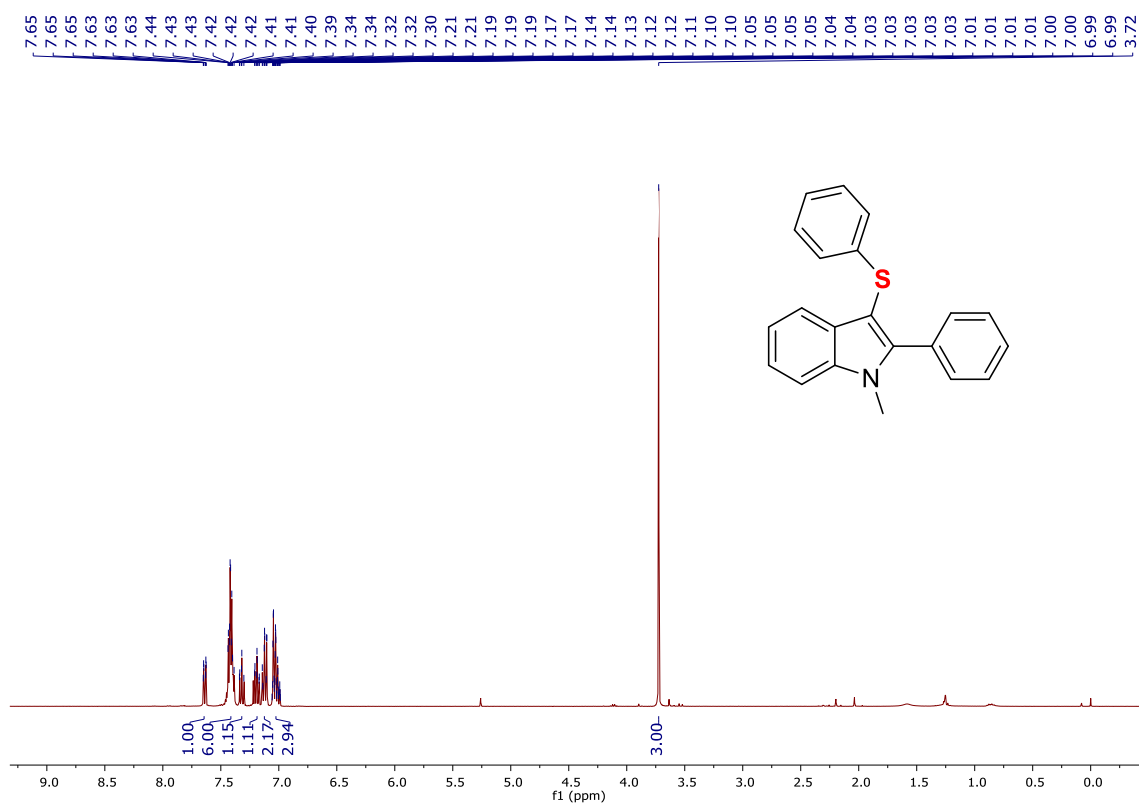
Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (B)



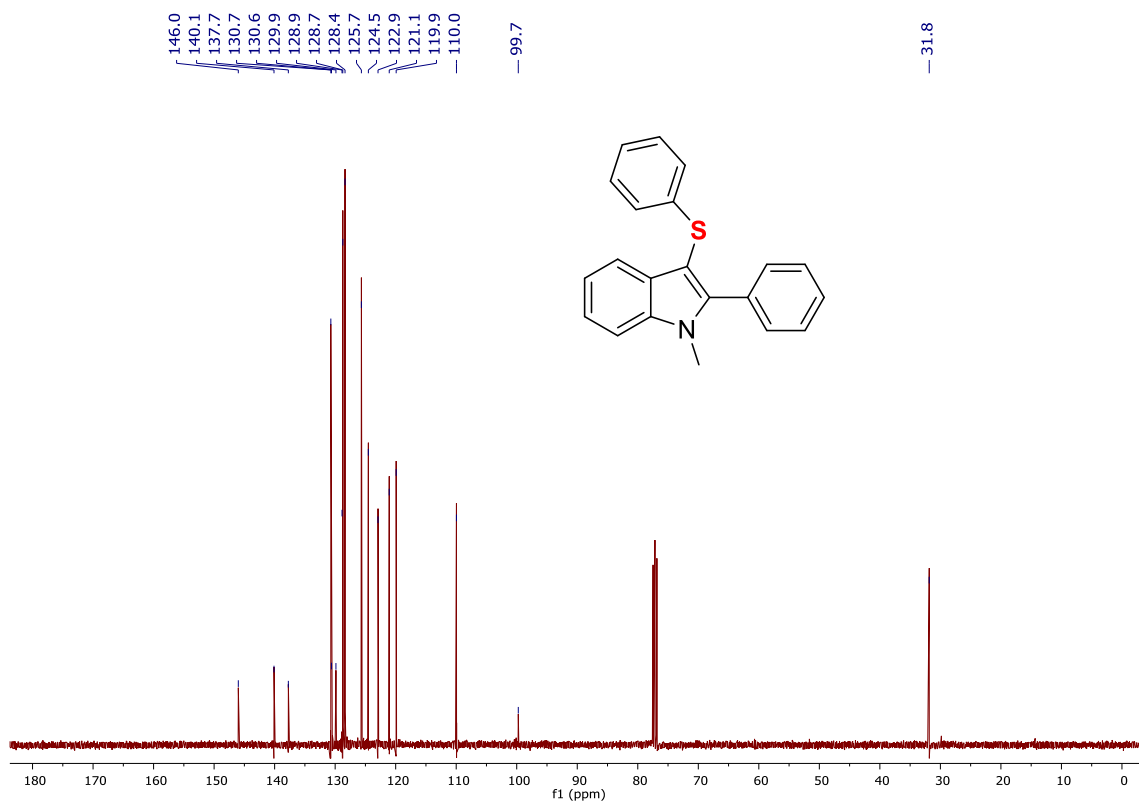
Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (G)



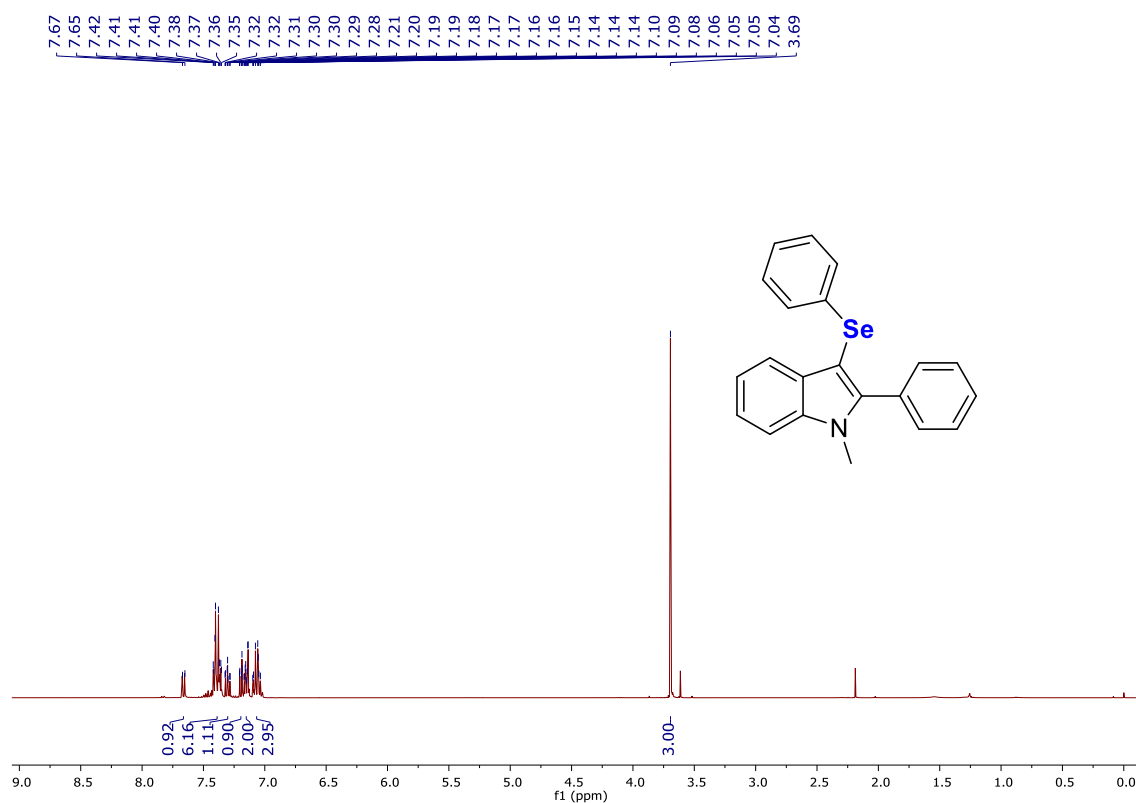
Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (G)



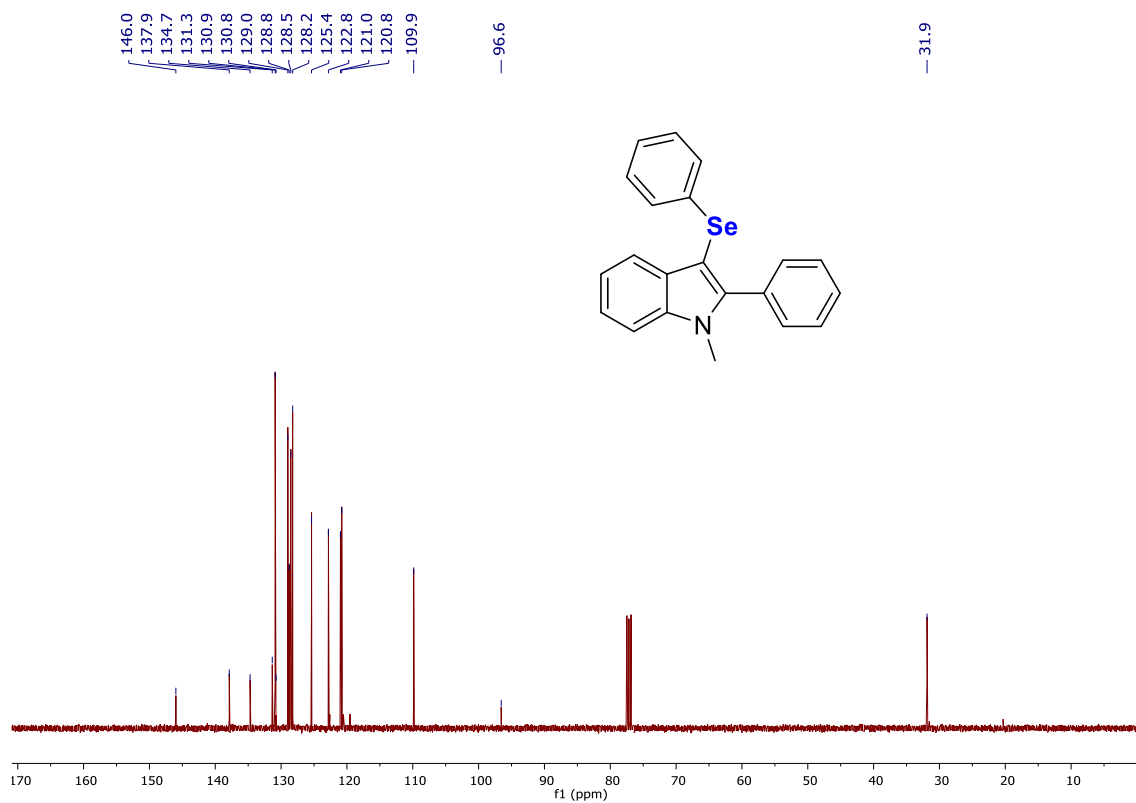
Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (K)



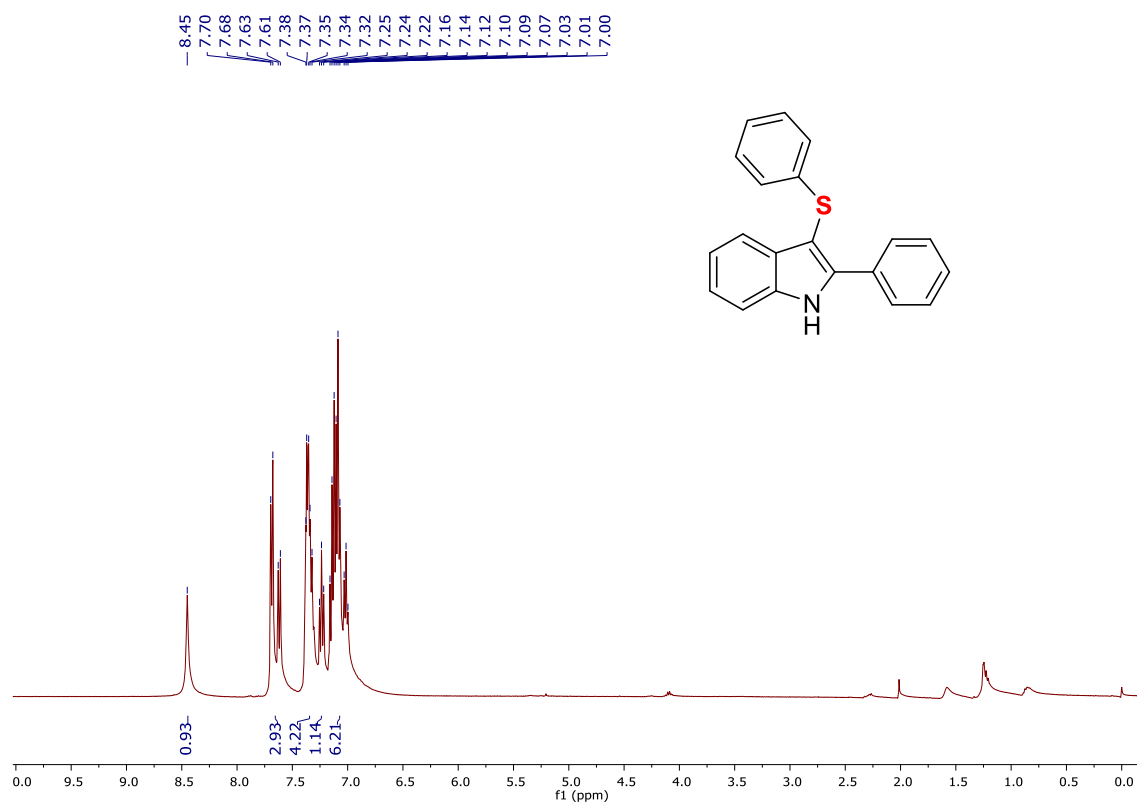
Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (K)



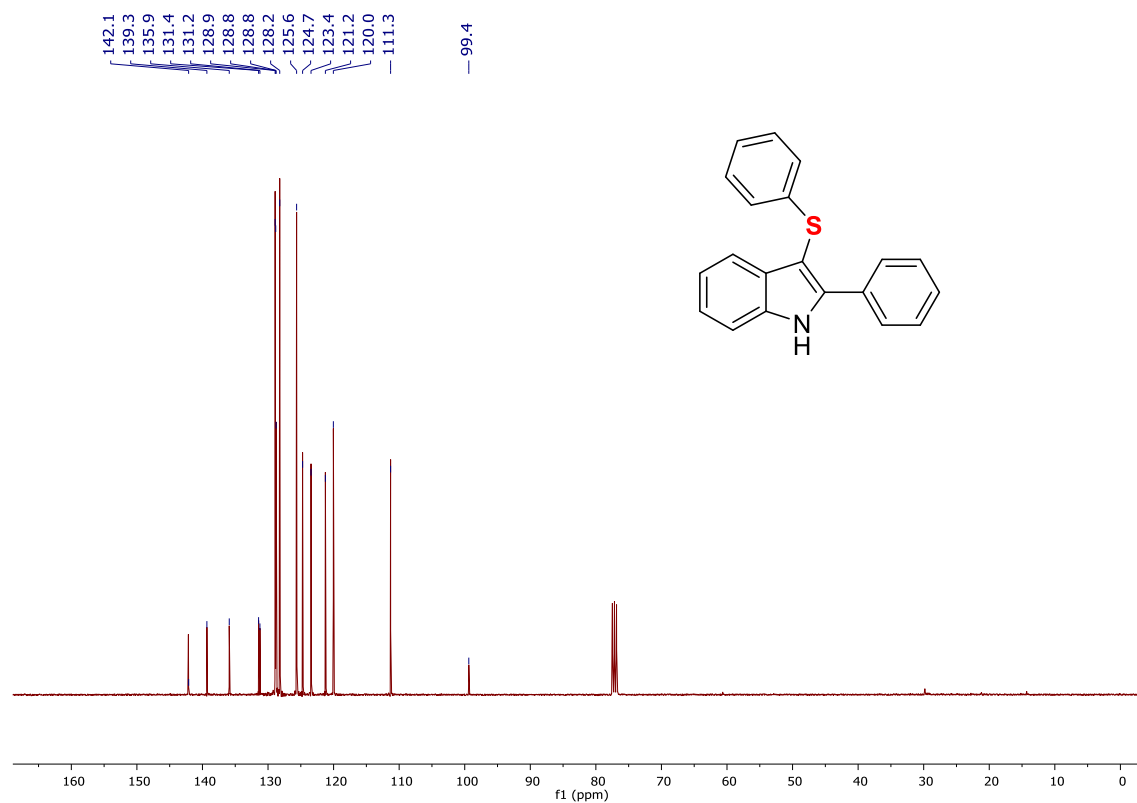
Espectro de RMN de ^1H (400MHz; CDCl_3) do composto (L)



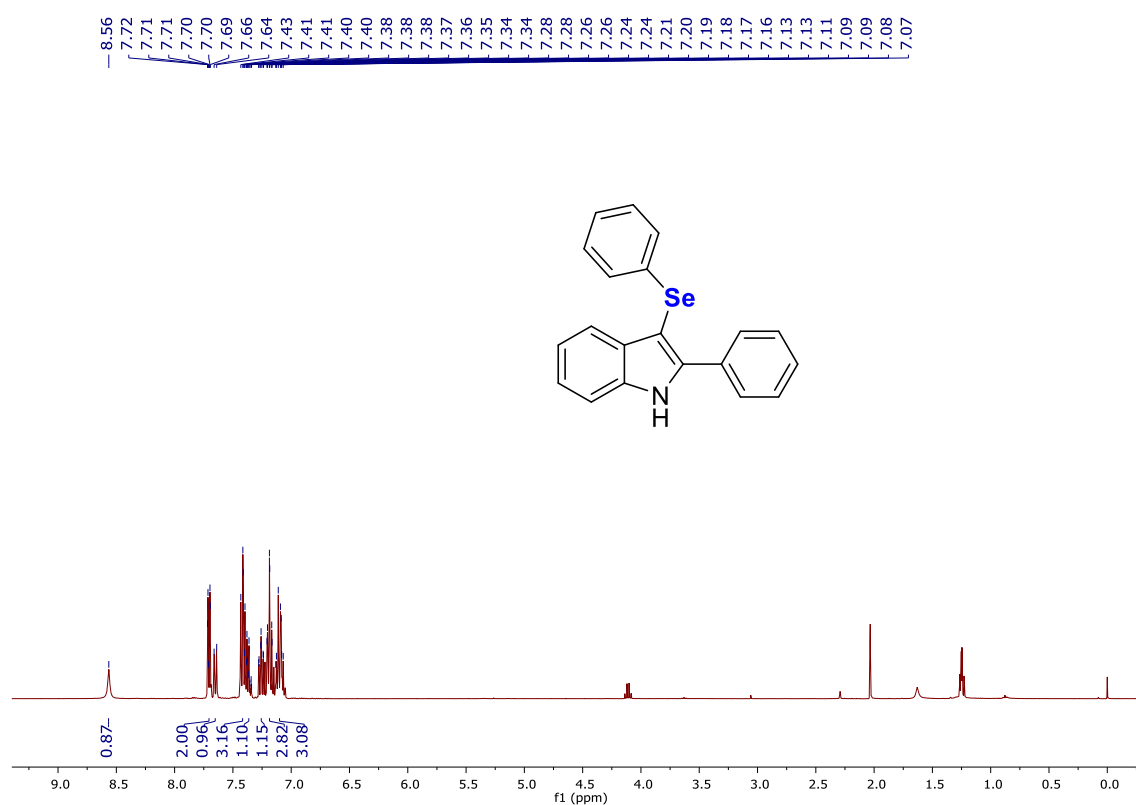
Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz; CDCl_3) do composto (L)



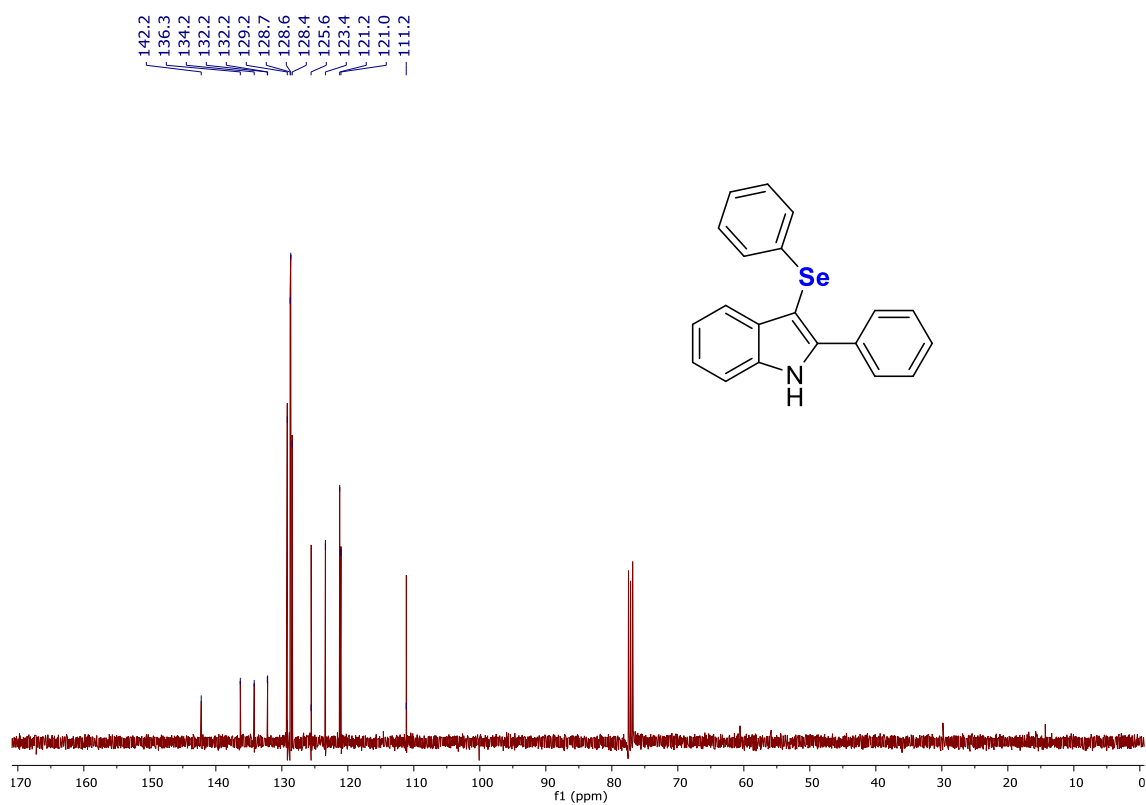
Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (M)



Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (M)



Espectro de RMN de ¹H (400MHz; CDCl₃) do composto (N)



Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz; CDCl₃) do composto (N)